

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ АНЕМИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

В.Е. Потапова, И.М. Лысенко

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

MODERN IDEA OF THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF ANEMIA IN PRETERM CHILDREN

V.E. Potapova, I.M. Lysenko

Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

Реферат

Одной из актуальных проблем выхаживания недоношенных детей является профилактика и лечение анемии. Частота анемий у недоношенных, по данным разных авторов, колеблется от 20 % до 95 % и имеет обратную зависимость от гестационного возраста и массы тела при рождении. В статье представлены данные о современном взгляде на проблему анемии у недоношенных детей.

Ключевые слова: новорожденный, недоношенный ребенок, анемия, эритропоэтин, гемоглобин, срок гестации.

Abstract

One of the urgent problems of nursing premature babies is the prevention and treatment of anemia. The frequency of anemia in preterm infants, according to different authors, fluctuates from 20 % to 95 % and has an inverse relationship with gestational age and birth weight. The article presents the data on the modern view of the problem of anemia in premature infants.

Key words: newborn, premature infant, anemia, erythropoietin, hemoglobin, gestational age.

За последнее десятилетие удалось добиться снижения показателей младенческой смертности на 25%, что объясняется внедрением в практику большого количества новых технологий, обеспечивавших повышение качества диагностики, прогноза и лечения патологических состояний плода и новорожденного. В западных странах третья часть отделений интенсивной терапии для новорожденных составляет контингент младенцев с массой тела 750–1000 г, а в России это 1000–1500 г. Поэтому можно прогнозировать нарастание актуальности данной проблемы (по мере уменьшения смертности недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, прежде всего, за счет улучшения реанимационной помощи). Сегодня перед специалистами, профессиональная деятельность которых связана с перинатологией, стоят новые задачи, от решения которых зависит не только, какой будет в дальнейшем динамика младенческой смертности, а это напрямую связано с выхаживанием детей с низкой и экстремально низкой массой тела, но и каким будет качество их здоровья. Известно, что дети, родившиеся недоношенными, подвергаются высокому риску развития различных осложнений, нарушающих качество их жизни в неонатальном и последующих периодах, большую часть которых можно предотвратить или купировать [1, 3, 5, 11].

В этой связи только разработка и внедрение новых технологий в акушерстве и неонатологии, которые требуют значительных бюджетных средств, позволит не

только сохранить жизни новорожденным, но и предупредить развитие тяжелой патологии, обусловленной перинатальными причинами.

Одной из причин, ухудшающих качество жизни, является анемия недоношенных, которая встречается настолько часто, что повторные гемотрансфузии стали неотъемлемым компонентом традиционной терапии этого контингента новорожденных [4, 5, 7, 9, 11, 15]. В первые два месяца жизни анемия наблюдается у каждого пятого недоношенного ребенка и в 60–100 % случаев при осложненном течении неонатального периода. Чем меньше гестационный возраст и масса тела при рождении, тем выше частота анемий [2, 13, 14]. Большинство авторов в настоящее время подразделяют анемию недоношенных на раннюю, развивающуюся обычно на 1–10-й неделе постнатальной жизни, и позднюю. В связи с тем, что в более, чем половине случаев ранняя анемия недоношенных сопровождается клиническими симптомами, свойственными истинной анемии, ее нельзя рассматривать как чисто физиологическое состояние [4, 6, 7]. По мнению большинства исследователей, решающую роль в генезе ранней анемии недоношенных играет повышенный по сравнению с доношенными новорожденными гемолиз эритроцитов. Одной из причин этой анемии может быть высокая скорость роста и объема циркулирующей крови, несоизмеримые с уровнем эритропоэза [8, 12]. Разрушение эритроцитов протекает быстрее в связи с более короткой продолжительностью жизни. Однако даже при критическом снижении их числа продукция

эритропоэтина у недоношенных не является оптимальной по сравнению с доношенными детьми, отвечающими быстрым подъемом уровня эритропоэтина на незначительную гипоксию. Изменение сродства гемоглобина к кислороду позволяет недоношенным детям быть толерантным к более низким уровням гемоглобина, так как, несмотря на это, у них значительно облегчена доставка кислорода тканям вследствие сдвига кривой диссоциации гемоглобин/кислород вправо, к позиции взрослых. А при более высоких и более постоянных показателях фетального гемоглобина у недоношенных детей сдвиг кривой диссоциации гемоглобин/кислород у них, возможно, задерживается в ущерб снабжению тканей кислородом [4, 10].

Анемия является одной из наиболее частых патологий у детей раннего возраста. Около 20 % доношенных детей страдают данным заболеванием, а среди недоношенных на первом году жизни анемия развивается практически у всех. При этом тяжесть анемии тем выше, чем меньше гестационный возраст ребенка. В первые месяцы жизни у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении (менее 1500 г) и гестационным возрастом менее 30 недель тяжелая анемия, требующая переливание эритроцитарной массы, составляет до 90 % [1, 16].

Для лучшего понимания механизмов развития анемии у недоношенных детей необходимо вспомнить молекулярные основы регуляции гемопоэза.

Клеточная основа эритропоэза состоит из дифференциации, пролиферации, созревания эритроидных предшественников в костном мозге с последующим выходом эритроцитов в циркуляцию крови. Обновление клеток эритрона контролируется механизмами регуляции, такими как гемопоэтические ростовые факторы (цитокины). Они относятся к классу гликопротеиновых гормонов и влияют на выживание, пролиферацию ранних предшественников, дифференцировку коммитированных и функциональную активность зрелых клеток. Их выработка происходит преимущественно в негемопоэтических мезенхимальных клетках, называемых стромальными. Эта гетерогенная группа состоит из фибробластов, эндотелиальных клеток, остеобластов и адипоцитов, располагающихся на эндостальной поверхности в костномозговой полости, а также Т-лимфоцитов и моноцитов.

Все цитокины, регулирующие кроветворение, делят на 3 группы.

К 1-й относят: CSF/kit-лиганд, flt-3-лиганд, основной фактор роста фибробластов, интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-11, LIF. Действуют они на стволовые клетки и ранних предшественников независимо от их линейной принадлежности и потенцируют действие других ростовых факторов. Исключение составляет ИЛ-6, который воздействует и на различные зрелые гемопоэтические клетки.

2-я группа многолинейных цитокинов: ИЛ-3, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Они преимущественно стимулируют пролиферацию и дифференцировку ранних предшественников.

К 3-й группе относят поздние, однолинейные цитокины, для эритроидных клеток это эритропоэтин (ЭПО). Последние вместе с многолинейными цитокинами действуют синергически на ранних предшественников и стимулируют функцию зрелых клеток [2, 4, 17].

Клетками предшественниками эритропоэза являются бурстобразующая эритроидная единица (БОЕ-Э) – зрелая и незрелая, а также смешанная гранулоцитарно-эритроцитарная клетка-предшественница (КОЕ-ГЭ). Для их пролиферации и созревания обязательно присутствие таких стимуляторов, как ГМ-КСФ и фактор стволовых клеток (ФСК). ГМ-КСФ и ФСК могут быть специфически усилены ИЛ-3, секретируемыми активированными Т-лимфоцитами.

Главным регулятором эритропоэза является эритропоэтин (ЭПО). По химической структуре он является кислым гликопротеином с молекулярной массой 30400 дальтон. Ген человеческого ЭПО локализован на 7q 11-22. Он кодирует 193 аминокислоты на хромосоме 7. В последующем из основной последовательности удаляются 27 аминокислот и терминальный аргинин, а гликопротеин, состоящий из 165 аминокислот, секретируется в кровь. Основным источником ЭПО в организме взрослого человека являются перитубулярные клетки почечного интерстиция (90 % всей продукции), а также макрофаги печени и костного мозга. Почка продуцирует проэритропоэтин, лишенный специфической активности. Далее, поступая в плазму, он под влиянием фермента – эритрогенина превращается в активный эритропоэтин. У здорового взрослого человека уровень эритропоэтина в плазме составляет в среднем 10–30 mIU/ml (международные миллиединицы на миллилитр), повышаясь в 100–1000 раз в критических ситуациях, сопровождающихся развитием острой постгеморрагической или гемолитической анемией. Стимулом продукции ЭПО в норме является гипоксическая или анемическая гипоксия. Высвобождение его регулируется специальным механизмом и зависит от содержания O_2 в ткани почек. Почечные хеморецепторы O_2 , в отличие от каротидных и аортальных, реагируют на pO_2 в венозном конце капилляров, то есть после поглощения O_2 клетками, что позволяет с высокой точностью контролировать его потребление. Поэтому продукция ЭПО стимулируется не только при снижении pO_2 в крови (анемия, метгемоглобинемия), но и при повышении сродства O_2 к гемоглобину. При повышении pO_2 (нормобарическая и гипербарическая оксигенация) и при повышении O_2 без сопутствующего увеличения pO_2 (гипертрансфузионная полицитемия), а также при сниженном метаболизме на фоне гипопункции гипофиза и щитовидной железы хеморецепторы O_2 ингибируются.

Структурой почек, чувствительной к гипоксии, является гемсодержащий белок перитубулярных клеток, связывающий молекулу кислорода. При достаточной оксигенации почек оксиформа гликопротеина блокирует ген, регулирующий синтез ЭПО. В отсутствие кислорода в почечных структурах активизируются ферменты, в частности фосфолипаза A_2 , ответственная за синтез простагландинов, которые через аденилатциклазную

систему усиливают синтез и секрецию эритропоэтина в кровь. После поступления в циркуляцию ЭПО частично утилизируется клетками-мишенями и частично инактивируется. Период полувыведения как эндогенного, так и рекомбинантного ЭПО колеблется от 2,5 до 11 часов. Почечная экскреция ЭПО прямо пропорциональна уровню гормона в крови, то есть мочевого ЭПО имеет плазменное происхождение [2, 3, 8, 19].

Из предположительно 18 делений, происходящих в процессе превращения стволовой клетки в зрелый эрит-роцит, ЭПО существенно стимулирует заключительные 8–10 делений. Клетками мишенями для ЭПО являются два вида наиболее ранних эритроидных предшественников. Это – бурстобразующая эритроидная единица (БОЕ-Э) и продукт ее дифференцировки – колониеобразующая эритроидная единица (КОЕ-Э) костного мозга. Последняя, полностью утратившая чувствительность к ФСК и ГМ-КСФ, обладает большей чувствительностью к ЭПО, чем БОЕ-Э.

Основными эффектами эритропоэтина являются: укорочение интермитотического периода у делящихся клеток эритрона, ускорение созревания неделящихся, уменьшение величины «неэффективного эритропоэза» при предотвращении программированной гибели клеток (апоптоза), ускорение выхода ретикулоцитов в кровь и превращения их в зрелые эритроциты. На молекулярном уровне ЭПО стимулирует транскрипцию мРНК в проэритроблестах, что является первой ступенью последующего синтеза глобина. Кроме того, ЭПО ускоряет транспорт РНК из ядра в цитоплазму и стимулирует включение железа в клетки костного мозга. Индуцирующее влияние ЭПО распространяется и на синтез мембранных белков клеток эритрона.

В понимании механизма эритропоэтиновой регуляции продукции эритроцитов был также сделан значительный шаг после уточнения биологической характеристики рецептора для эритропоэтина (ЭПО-Р). ЭПО-Р расположены на клеточной мембране, но могут «соскальзывать», превращаясь в «растворимые», по видимому, являющиеся фактором ауторегуляции продукции ЭПО. Гиперфункционирующие ЭПО-Р могут быть причиной эритроцитоза при истинной полицитемии. Если исходить из этого предположения, то эритроидные предшественники у пациентов с истинной полицитемией гиперчувствительны к ЭПО даже при его нормальном или пониженном уровне в сыворотке крови. О роли растворимых рецепторов свидетельствует обнаружение увеличения их количества у пациентов с повышенным эритропоэзом [3, 6, 7, 16, 19, 20].

Последние годы характеризуются накоплением большого количества экспериментальных данных о негативных регуляторах гемопоэза (НРГ) и механизмах их действия. Оказалось, что многие клетки, вырабатывающие стимуляторы гемопоэза, способны при определенных условиях к выработке ингибиторов. Доказана возможность действия самих ингибиторов в роли стимуляторов некоторых этапов гемопоэза.

Обнаружена определенная иерархичность в действии ингибиторов. К ранним НРГ, влияющим в итоге

на эритропоэз, относят фактор некроза опухоли ФНО-а. Он макрофагального происхождения, является многофункциональным цитокином. ФНО-а полностью блокирует формирование КОЕ-ГЭ и БОЕ-Э, существенно ингибирует ранние КОЕ-ГМ. Поздние КОЕ-ГМ ФНО-а стимулирует. Действие ФНО-а на гемопоэз неоднозначно: низкие дозы стимулируют как миелопоэз, так и эритропоэз; высокие дозы вызывают угнетение миелопоэза и выраженную анемию, отменяемую одновременным применением эритропоэтина. В клинике и в экспериментальных работах показано, что при инфекциях и хронических воспалительных процессах уровень эритропоэтина в плазме зачастую неадекватно низок относительно концентрации гемоглобина. Поскольку инфекции и воспалительные процессы вызывают активацию макрофагов и лимфоцитов, продуцирующих цитокины, проведены исследования, чтобы определить, влияют ли противовоспалительные цитокины на синтез ЭПО. Было показано, что ИЛ-1 и ФНО-а, а также интерфероны (ИФ) альфа, бета и гамма подавляют экспрессию гена ЭПО в печеночной и почечной тканях. Имеются также сообщения о том, что H_2O_2 и, возможно другие реактивные перекисные формы снижают продукцию ЭПО [5, 7, 8, 11, 14].

Значимой в понимании патогенеза анемии является и информация о становлении кроветворения во внутриутробном периоде. Эмбриональное кроветворение последовательно проходит несколько стадий, каждая из которых характеризуется определенным местом преимущественного кроветворения.

Согласно классическим представлениям выделяют 3 периода эмбрионального гемопоэза: мезобластический – на 3-й неделе после оплодотворения яйца возникает кроветворение в мезенхиме желточного мешка; гепатолиенальный – с 5-й недели оно перемещается в печень и селезенку; медулярный (костномозговой) – начинается с 11 – 12-й недели.

Развитие кроветворной системы начинается на ранних этапах эмбриогенеза. В результате дифференцировки мезенхимы желточного мешка вне тела эмбриона возникают первые сосуды, содержащие взвешенные в плазме примитивные клетки крови. Это позволяет считать кроветворение в желточном мешке экстраэмбриональным и интраваскулярным. На этом этапе кроветворение сводится в основном к эритропоэзу. Наиболее зрелыми клетками этого этапа кроветворения являются примитивные эритробласты – ядросодержащие округлые клетки больших размеров, которые обнаруживаются в желточном мешке в конце второй гестационной недели.

На 4–5-й неделе желточный мешок подвергается атрофии, и кроветворение в нем прекращается. В это же время начинается образование клеток крови в печени. Гепатолиенальный период – самый продолжительный в антенатальной жизни плода, длится он до рождения. Эмбриональная печень также является преимущественно источником красных клеток. Эритроидные предшественники составляют приблизительно 50% ядросодержащих клеток этого органа. С 10–12-й недели развития

начинается период наиболее активного гемопоэза в печени. Печень – главный орган эритропоэза в сроке от 3 до 6 мес. гестации. В меньшей степени в этот период эритропоэз отмечается в соединительной ткани в почках, селезенке, тимусе и лимфатических узлах. В первую постнатальную неделю печень продолжает вырабатывать эритроциты.

Становление костномозгового кроветворения происходит параллельно с формированием костей скелета, после появления васкуляризованного стромального матрикса. Гемопоэз в разных костях начинается не одновременно: в большинстве костей (длинные кости конечностей, ключица) признаки гемопоэтической активности обнаруживаются на 9–11-й неделе беременности, сразу же после этого – в ребрах и костях позвоночника, а на 22-й неделе – в грудине. Гемопоэтическая активность быстро нарастает, и после 24-й недели гестации костный мозг становится главным местом образования клеток крови [1, 6, 7, 15].

Во время развития эмбриона и плода синтез гемоглобина (HGB) последовательно переключается с эмбрионального на фетальный и взрослый типы. Каждый тип гемоглобина отличается глобиновой частью молекулы. На ранних стадиях развития эмбриона примитивный эритропоэз сопровождается синтезом гемоглобина Gover I, Gover II, Portland I. У эмбриона в возрасте 4–8 недель HGB Gover I, Gover II составляют около 2/3 от общего количества гемоглобина, а доля HGB Portland – 20%. К 12-й неделе внутриутробного периода в норме данные виды гемоглобинов не обнаруживаются. Фетальный гемоглобин (HbF) может быть определен уже в раннем эмбриональном периоде. К 8-недельному сроку гестации он становится доминирующим HGB. К 34–36-й неделе внутриутробного развития плода HbF составляет 90–95% общего количества HGB. В дальнейшем его содержание уменьшается, и к рождению доля HbF составляет в среднем 75%. У недоношенных детей количество HbF больше, причем, чем меньше срок гестации ребенка, тем его уровень выше. После рождения происходит быстрое снижение количества HbF, примерно на 3% в неделю и в 9–12 месяцев он составляет обычно 4,3%.

Синтез гемоглобина взрослого типа (HbA) начинается на 9-й неделе внутриутробного развития. В это время его содержание составляет около 4%. К 21-й неделе отмечается увеличение HbA до 13% от общего количества HGB. После 34–36-й недели процент HbA продолжает увеличиваться, и у новорожденного ребенка он уже составляет около 25%. В последующем, по мере снижения уровня HbF, доля HbA растет, и в 9–12 месяцев он уже составляет в среднем 92,8%. Однако в стрессовых ситуациях и при некоторых патологических состояниях (тяжелая анемия, миелодиспластические состояния, гипоплазии кроветворения) происходит возврат к фетальному типу эритропоэза. Физиологический смысл данной реакции понятен: большее сродство HbF чем HbA к кислороду (O_2) позволяет при значительно меньшем парциальном давлении O_2 в крови образовать достаточное количество диоксигемоглобина и перенести

необходимое количество O_2 к тканям. Эта особенность HbF для плода особенно важна, так как насыщение крови кислородом у него составляет всего 30 торр, в то время как у взрослого человека 100 торр [3, 5, 12, 14].

Регуляция смены типов гемоглобинов у плода остается неясной. Известно лишь, что этот сдвиг синтеза гемоглобинов происходит вне зависимости от предшественника и места образования, синхронно в различных органах гемопоэза, подчиняясь только неким биологическим часам, сцепленным с гестационным сроком. Так, например, недоношенные дети, независимо от степени недоношенности, продолжают синтезировать HbF до времени, эквивалентному 40 неделям гестации.

Во время фетального периода у плода отмечается увеличение количества эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита. Показано, что концентрация гемоглобина у плодов повышается с уровня 9 г/л – в 10 недель до 14–15 г/л – в 22–24 недели. К 32–33 неделям гестации уровень гемоглобина уже приблизительно соответствует показателю у доношенного новорожденного ребенка.

В ходе внутриутробного развития меняется также характер эритроидных клеток крови. С увеличением гестационного возраста происходит уменьшение величины эритроцитов, снижается содержание гемоглобина в них, меняется и вид гемоглобина, средний объем эритроцита (MCV) меняется в течение внутриутробного развития соответственно указанным периодам и у эмбриона составляет 180 фл, к 20-й неделе гестации снижается до 130 фл, а к 40 неделям составляет в среднем 115 фл. У недоношенных детей MCV больше в сравнении с доношенными детьми, по причине большего количества фетальных эритроцитов.

Таким образом, уровень гемоглобина, гематокрит и количество эритроцитов были ниже у плодов меньшего гестационного возраста, но при этом эритроциты имели больший MCV и MCH. MCHC на протяжении изучаемого гестационного возраста существенно не менялась. Значительная отрицательная корреляционная связь была найдена между гестационным возрастом и MCV, MCH.

Для крови плода и новорожденного характерно одновременное наличие клеток разных популяций, отличающихся размерами и характером продуцируемого гемоглобина. В связи с этим RDW у них выше, чем у детей более старших возрастов и взрослых людей [14, 16, 17].

Так же, как и у взрослого человека, у плода эритропоэтин является основным фактором роста для эритроидных клеток и может определяться с 16-й недели гестации. Его содержание постепенно повышается к моменту родов параллельно возрастанию уровня гемоглобина. При этом необходимо учесть то, что транспорт ЭПО через плаценту не происходит. Прямым подтверждением этому служат клинические исследования, в которых при трансфузии матери эритропоэтин – обогащенной среды не происходило повышения ЭПО в фетальной крови.

Во время внутриутробного развития ЭПО образуется преимущественно в печени. Гистологические ис-

следования показали, что существенное увеличение доли почечного ЭПО происходит после 30-й недели гестации, но даже у доношенного ребенка к моменту рождения содержание ЭПО в ткани печени составляет 80 % от его общего количества в организме. В периоде новорожденности печень остается основным местом продукции эритропоэтина. Переход на преимущественно почечную секрецию ЭПО происходит примерно к 40 дню после рождения. Важно подчеркнуть, что время переключения печеночной продукции ЭПО на почечную зависит не от возраста ребенка, исчисляемого от рождения, а от постконцептуального возраста (срок гестации и постнатальный возраст). В связи с этим у недоношенных детей переход к почечной секреции происходит позже.

У здоровых новорожденных детей с неосложненным антенатальным периодом развития уровень ЭПО в пуповинной крови значительно варьирует, составляя по данным разных авторов от $20,02 \pm 6,4$ до $31 \pm 3,0$ mIU/ml. Верхняя граница нормы ЭПО в пуповинной крови составляет 50 mIU/ml. От способа родоразрешения величина ЭПО не зависит. Таким образом, у здоровых детей сразу после родов уровень ЭПО выше, чем у взрослых, но он значительно варьирует. У недоношенных детей, особенно при сроке гестации меньше 30 недель, содержание ЭПО в пуповинной крови ниже, чем у доношенных и составляет в среднем – $11,0$ ($5,5 - 17,5$) mIU/ml. Так же, как и у взрослых людей, уровень ЭПО у плода и новорожденного контролируется степенью оксигенации тканей, компенсаторно повышаясь в ответ на гипоксическую или анемическую гипоксию. Однако, степень снижения оксигенации тканей, требуемая для стимуляции продукции ЭПО печенью, должна быть большей в силу того, что печень менее чувствительна к гипоксии, чем почки. Раньше считали, что одной из причин низкой продукции ЭПО при анемии в фетальном и неонатальном периодах является недостаточная чувствительность в это время эритроидных предшественников. Однако в настоящее время это предположение опровергнуто. После рождения на фоне повышения насыщения крови кислородом уровень ЭПО снижается, при этом концентрация таких цитокинов как IL-3, GM-CSF существенно не меняется в течение первого месяца жизни. Уровень ЭПО положительно коррелирует с количеством ретикулоцитов и отрицательно – с величиной гемоглобина.

У недоношенных детей в послеродовом периоде уровень ЭПО значительно меньше, чем у доношенных и существенно не меняется в течение первых двух месяцев жизни. С другой стороны, первые 6 – 8 недель жизни у преждевременно родившихся детей – это время развития ранней анемии недоношенных. Полной ясности о генезе ранней анемии нет. Однако, в отличие от поздней анемии недоношенных, убедительных данных, свидетельствующих о дефиците железа, витаминов и других гемопоэтических факторов при анемии нет.

Для недоношенных детей характерны морфологические изменения эритроцитов. Так, эритроциты

аномальной формы составляют 27 %, тогда как у доношенных новорожденных всего – 14 %. Это способствует тому, что период жизни эритроцита у доношенных почти в 2 раза дольше, чем у недоношенных детей, и составляет 60–70 и 35–50 дней соответственно. Укорочению жизни эритроцитов могут способствовать особенности строения их мембран. При изучении состава общих липидов мембран эритроцитов у детей с ранней анемией недоношенных выявлено, что со 2-й недели у них наблюдается снижение содержания фосфолипидов, и повышается содержание холестерина. Эти изменения прогрессируют к 6-й неделе жизни и в разгар анемии достигают максимума, что коррелирует с клиническими и лабораторными симптомами. В нарушении проницаемости мембран эритроцитов у недоношенных детей также играет роль низкий уровень витамина E, который локализуется в мембранах и активно участвует в перекисном фосфорилировании. Дефицит витамина E наблюдается у 86 % недоношенных детей [3, 6, 8]. Зародышевые эритроциты на ранних этапах онтогенеза продуцируют зародышевую (эмбриональную) форму гемоглобина. Между 7 – 12-й неделями внутриутробной жизни эмбриональный гемоглобин заменяется фетальным. Уровень гемоглобина также зависит от срока гестации, составляя на 10-й неделе в среднем 90 г/л, а к 38-й неделе 170 ± 20 г/л. Фетальный гемоглобин обладает более высоким сродством к кислороду и более медленной отдачей кислорода тканям по сравнению с гемоглобином взрослых. Переключение синтеза фетального гемоглобина на гемоглобин взрослых находится под контролем генов, находящихся в 11 и 16-й хромосомах и начинается на 30 – 32-й неделе внутриутробного развития. Содержание фетального гемоглобина у недоношенных детей при рождении составляет в среднем 70 – 80 %, у доношенных новорожденных – 60 – 70 %. Более половины объема фетального гемоглобина заменяется на гемоглобин взрослых в первые дни жизни ребенка, в дальнейшем этот процесс несколько замедляется, но к 4 – 5-му месяцу постнатальной жизни у большинства детей остается около 1 % фетального гемоглобина. У недоношенных детей этот процесс замедлен, основной объем смены гемоглобина приходится на 40-ю неделю гестации, а полная смена растягивается практически на весь первый год жизни. Кроме того, задержка переключения синтеза с фетального гемоглобина на гемоглобин взрослых усиливается при тяжелой гипоксии и стрессе у плода. Уровень гематокрита определяется концентрацией гемоглобина и эритроцитов в крови. В норме гематокрит у новорожденных выше, чем у взрослых, и составляет 50 – 55 %. Отражением состояния эритропоэза является уровень ретикулоцитов. Среднее количество ретикулоцитов у новорожденного составляет 4,2 – 7,2 %. В конце 1-й недели постнатального возраста этот показатель снижается до уровня взрослых и составляет 1 %. При рождении доношенного ребенка определяется высокое содержание гемоглобина, что в условиях повышенного по сравнению с внутриутробным потреблением кислорода является избыточным. Это, в свою очередь, ведет к усилению вы-

работки эритропоэтина и снижению эритропоэза. При угнетении функции костного мозга и усиленном разрушении эритроцитов происходит постепенное снижение и смена гемоглобина, который к 8 – 12-й неделе у доношенных детей достигает 110 – 120 г/л. Если гемоглобин снижается до 100 – 110 г/л, нарушается отдача кислорода тканям, что стимулирует продукцию эритропоэтина. В результате начинается процесс увеличения продукции эритроцитов [4, 9, 10, 18]. У недоношенных детей процесс разрушения эритроцитов идет быстрее в связи с более коротким периодом жизни этих клеток. Уровень гемоглобина, при котором начинает увеличиваться продукция эритропоэтина у недоношенных детей, значительно ниже, чем у доношенных, и составляет 90 – 70 г/л (таким образом, такой уровень гемоглобина – критический для доношенных детей, является допустимым для недоношенных). У взрослых и детей старшего возраста в ответ даже на легкую гипоксию наблюдается быстрое увеличение продукции эритропоэтина, в то время как недоношенные не способны продуцировать адекватные количества эритропоэтина даже при критических значениях циркулирующих эритроцитов, что обусловлено, по-видимому, более низкой потребностью в кислороде. Таким образом, анемия недоношенных характеризуется прогрессирующим снижением уровня гемоглобина (до 90 – 70 г/л и ниже), относительно низким уровнем ретикулоцитов и угнетением костномозгового кроветворения. Выделяют раннюю и позднюю анемию недоношенных. Ранняя анемия развивается на 4 – 10-й неделе постнатальной жизни и характеризуется снижением уровня ретикулоцитов менее 1%, уровня гемоглобина до 80 – 70 г/л и ниже, а гематокрита до 20 – 30 % [4, 9, 10]. Клиническая картина ранней анемии недоношенных проявляется симптомами, свойственными истинной анемии, такими как бледность кожных покровов, тахикардия или брадикардия, тахипноэ, апноэ. Среди причин ранней анемии недоношенных, кроме указанных, определенное значение придается высокой скорости увеличения массы тела и объема циркулирующей крови, несоизмеримых с уровнем эритропоэза [5, 7, 8, 14]. Кроме того, в генезе ранней анемии недоношенных играет роль дефицит фолиевой кислоты, витамина B6, микроэлементов: цинка, меди, селена, молибдена. Запасы фолиевой кислоты истощаются в течение первых недель жизни, что приводит к нарушению синтеза фолатов микрофлорой кишечника. Известно, что ранняя анемия недоношенных может быть одним из проявлений инфекции и потенцироваться ее постнатальным развитием. Существуют исследования, доказывающие зависимость между концентрацией гемоглобина и уровнем тиреоидных гормонов (Т3 и Т4). В условиях относительного дефицита Т3 и Т4, характерного для недоношенных детей, происходит нарушение тех этапов эритропоэза, которые требуют интенсивного синтеза специфических белков – ферментов, участвующих в образовании гемоглобина [6, 9, 15]. Кроме «условно физиологических» причин анемии, связанных с незавершенным онтогенезом, к сожалению, в потенциро-

вании тяжести анемии определенную роль играют так называемые ятрогенные причины, такие как частые, хоть и небольшие по объему кровопотери в результате заборов крови для лабораторных исследований без восполнения ОЦК. По данным литературы, за первую неделю жизни у новорожденного недоношенного ребенка для исследований забирается около 38,9 мл крови. Относительно общего объема крови (80 мл/кг массы) это – очень большая цифра [2, 17, 20]. Суммируя все сказанное, в патогенезе анемии недоношенных играет роль сочетание нескольких факторов:

- а) укороченная продолжительность жизни эритроцитов;
- б) пролонгированная циркуляция и поздняя смена фетального гемоглобина;
- в) особенность обмена белков, витаминов, микроэлементов;
- г) инфекционные агенты, в частности грамотрицательная флора, для жизнедеятельности которой необходимо активное потребление железа;
- д) ятрогенные причины.

Поздняя анемия недоношенных развивается на 3–4-м месяце жизни. Она имеет большее сходство с железодефицитной анемией детей раннего возраста. Клиническая картина поздней анемии недоношенных характеризуется снижением аппетита, уплощением весовой кривой, бледностью кожи и слизистых оболочек, сухостью кожи, увеличением печени и селезенки. Отмечается снижение сывороточного железа – гипохромия, с тенденцией к микроцитозу и гиперрегенераторной реакцией костного мозга.

Кроме всех особенностей, присущих ранней анемии недоношенных, в период развития поздней анемии начинают проявляться симптомы дефицита железа. Наиболее активное поступление железа от матери к плоду осуществляется в последние 2 мес. беременности, поэтому недоношенность в 4 – 8 нед. может привести к сокращению запасов железа в 1,5–3 раза по сравнению с доношенными [1, 4, 16].

У доношенных детей ретикулоэндотелиальная система имеет запас железа на 15–20 дней. Как только достигается нижний уровень гемоглобина – 100–110 г/л у доношенных и 70–90 г/л у недоношенных, начинается стимуляция эритропоэза. Если запасы железа недостаточны, происходит дальнейшее снижение гемоглобина, и анемия становится железодефицитной. У недоношенного ребенка потребность в железе выше, чем у доношенного, а запасы разительно меньше. Учитывая, что железо находится в организме не только в виде гема, но также идет на построение миоглобина и ферментов – каталазы, пероксидазы, цитохромов и цитохромоксидазы, постнатальный расход его крайне велик.

После рождения источниками железа для развивающегося организма являются поступление экзогенного железа в составе пищевых продуктов и его утилизация из эндогенных запасов. Попытки обогащения рациона питания введением адаптированных смесей, в том числе и обогащенных железом, не приводят к желаемому результату, поскольку последнее плохо всасывается.

Для недоношенных детей, особенно первых месяцев жизни, единственным физиологическим продуктом питания, который обеспечивает равновесие обмена железа в организме, является материнское молоко, сбалансированное по всем ингредиентам в соответствии с физиологическими потребностями растущего организма. Хотя в женском молоке содержание железа невелико (0,2–1,5 мг/л), существуют специальные механизмы для более эффективного его усвоения (до 50 %) [8, 12]. В то же время исследованиями доказано, что для лечения анемии (но не для ее профилактики) недостаточно только повышения уровня пищевого железа, а требуется медикаментозная дотация. Чем же так опасна железодефицитная анемия? Железодефицитная анемия способствует развитию хронической гипоксии, которая в свою очередь может приводить к замедлению умственного и психомоторного развития ребенка [3, 9, 13, 14]. В связи с этим лечение анемии у недоношенных детей и профилактика дефицита железа у всех детей является важной и обязательной составной частью в общей схеме наблюдения за детьми на 1-м году жизни [2, 9]. Кроме немаловажных диетических подходов, актуально раннее назначение профилактических доз препаратов железа всем недоношенным детям. Препаратами выбора в этом случае являются современные представители гидроксид полимальтозного комплекса трехвалентного железа. Всасывание железа из полимальтозных комплексов приближено к абсорбции гемового железа и обеспечивается активным транспортным механизмом, наиболее физиологичным для организма. В данном случае железо непосредственно переносится через трансферриновые рецепторы в места кроветворения или доставляется в места хранения железа, где депонируется в ретикулоэндотелиальной системе (печени и селезенке) в виде ферритина.

Таким образом, в результате изучения литературных данных об анемиях у недоношенных детей, можно сделать следующие выводы:

1. Одной из актуальных проблем выхаживания недоношенных детей является профилактика и лечение анемии.
2. Основные причины развития ранней анемии недоношенных: неадекватно низкая продукция эритропоэтина, быстрое увеличение объема циркулирующей крови на фоне большей скорости прироста массы тела по сравнению с доношенными, укороченное время жизни эритроцитов, замедленное переключение синтеза с фетального гемоглобина на гемоглобин А, увеличение 2,3-дифосфоглицерата, быстрый зажим пуповины, потери крови при лабораторных исследованиях, неблагоприятные факторы ante- и постнатального периода, перинатальные кровопотери.
3. Особенно тяжелое течение ранняя анемия недоношенных принимает у детей с низкой и экстремально низкой массой тела с отягощенным течением перинатального периода. Это позволяет трактовать раннюю анемию недоношенных как патологическое состояние, требующее адекватной терапии.
4. В генезе анемии недоношенных немаловаж-

ную роль играют и дефициты многих других необходимых для кроветворения веществ, откладывающихся в депо только в последние 2 месяца беременности: белка, витаминов С, группы В, меди, кобальта, обеспечивающих всасывание, транспорт, обмен и фиксацию железа в молекуле гема, а также стабильность оболочек и мембран эритроцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дегтярев, Д.Н. Современные представления о патогенезе и лечении анемии у недоношенных детей / Д.Н. Дегтярев, Н.А. Курмашева, Н.Н. Володин // Лекции кафедры неонатологии – ФУВ РГМУ, 1994. – 143 с.
2. Морщакова, Е.Ф. Эритропоэз и его регуляция в эмбриональном, фетальном и неонатальном периодах / Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов, А.Г. Румянцев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – т. 44, №3. – С.12–16.
3. Румянцев, А.Г. Эритропоэтин. Биологические свойства. Возрастная регуляция эритропоэза. Клиническое применение. / А.Г. Румянцев, Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов // М. – 2002. – 290 с.
4. Кишкун, А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие – М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2008. – 720 с.
5. Папаян, А.В. Анемии у детей: Руководство для врачей / А.В. Папаян, Л.Ю. Жукова // – СПб: Питер, 2001. – 38 с.
6. Румянцев, А.Г. Особенности реакции крови при различных заболеваниях / А.Г. Румянцев, С.А. Румянцев // Неонатология: национальное руководство под ред. Н.Н. Володиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С.394–415.
7. Messer, Y., Erythropoietin and iron in the anemia of prematurity / Y. Messer // Escande B. – TATM 1999. – P.15–17.
8. Жетишев, Р.А. Анемии новорожденных: автореф. Дисс. канд. мед. наук. – С-Пб. – 2002. – 18 с.
9. Widness, J. A. Pathophysiology, Diagnosis, and Prevention of Neonatal Anemia / J.A. Widness // Neo Reviews. – 2000;1 –P.61.
10. Дорофеева, А.Б. Физическое развитие недоношенных новорожденных в условиях стационара / А.Б. Дорофеева, Е.В. Глупанова, Е.Г. Гетия, А.И. Чубарова. // Материалы IX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» 19–22 октября 2010 г. – С.185–187.
11. Николаева, Е.А. Основные способы медикаментозного лечения детей с митохондриальными заболеваниями. / Е.А. Николаева, С.В. Семякина, С.Ц. Васильев. // Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. – Т. 2. «Клиническая генетика». под ред. А.Д. Царегородцев, В.А. Таболин. – М.: Медпрактика-М. – 2002. – С. 32–44.
12. Christensen, R.D. RBC transfusions in the NICU: guidelines, alternatives, outcomes / R.D. Christensen // Program and abstracts of the National Association of Neonatal Nurses 24th Annual Educational Conference. – September 24-27, 2008. – Ft. Lauderdale, Florida
13. Stockman, J.A. Physiological anaemia of infancy and the anaemia of prematurity / J.A. Stockman // Clinical Haematology. – 1978. – Vol. 7. – № 1. – P. 3-18.
14. Messer, Y., Erythropoietin and iron in the anemia of prematurity / Y. Messer // Escande B. – TATM 1999. – P.15–17.
15. Олс, Р. Гематология, иммунология и инфекционные болез-

- ни / Р. Олс, М. Едер. // пер. с англ.; под ред. А.Г. Румянцева. – М.: Логосфера, 2013. 408 с.
16. Павлов, А. Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. А.Д. Павлов, Е.Ф. Морщакова, А. Г. Румянцев // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – 299 с.
17. Батман, Ю.А. Опыт применения рекомбинантного эритропоэтина «Эпобиокрин» с целью профилактики и лечения ранней анемии недоношенных / Ю.А. Батман, О.И. Головкин, Е.А. Стрюковская, У.А. Егорова // Медико-социальные проблемы семьи. – Донецк. – 2011. – №1(16). – С. 3 – 4.
18. Самсыгина, Г.А. Гематологические изменения внутриутробных инфекциях / Г.А. Самсыгина, Г.Н. Буслаева, Н.В. Непокучицкая, Н.Б. Гайворонская // Педиатрия. – 1996. – № 1. – С. 25 – 30.
19. Румянцев, А. Г. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии: Руководство для врачей. / А. Г. Румянцев, В.А. Аграненко // М.: МАКС Пресс. – 2002. – 644 с.
20. Halperin, D. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: a pilot study / D. Halperin, P. Wacker, G. Lacourt // J. Pediatr. – 1990. – № 116. – P. 779 – 786.